



US005559152A

United States Patent [19]

Komissarova et al.

[11] Patent Number: 5,559,152

[45] Date of Patent: Sep. 24, 1996

[54] PHARMACEUTICAL COMPOSITION
HAVING ANTIACOHOLIC ACTIVITY

- [76] Inventors: Irina A. Komissarova, ulitsa Medikov, 24, kv. 47, Julia V. Gudkova, ulitsa Berzina, 9, kv. 94; Tatyana D. Soldatenkova, Pokrovsky bulvar, 14/5, kv. 73, all of Moscow; Natalya M. Burbenskaya, Ozersky raion, selo Sennitsy, Moscovskaya oblast; Tatyana T. Kondrashova, ulitsa Severodvinskaya, 9, kv. 305; Irina L. Kalantar, ulitsa Festivalnaya, 28, kv. 66, both of Moscow, all of Russian Federation; Jury M. Toropov, ulitsa Moldybaeva, 28, kv. 24, Beshkek, Kyrgyzstan; Galina F. Semenova, ulitsa Perekopskaya, 11, kv. 43, Moscow, Russian Federation; Rjurik P. Narisssov, ulitsa Medikov, 24, kv. 47, Moscow, Russian Federation; Elena V. Kalinina, ulitsa Teply Stan, 15, kv. 14, Moscow, Russian Federation

[21] Appl. No.: 204,163

[22] PCT Filed: Jul. 6, 1992

[86] PCT No.: PCT/RU92/00134

§ 371 Date: May 24, 1994

§ 102(e) Date: May 24, 1994

[87] PCT Pub. No.: WO94/01699

PCT Pub. Date: Jan. 20, 1994

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/19

[52] U.S. Cl. 514/557; 514/810; 514/811

[58] Field of Search 514/557, 810, 514/811

[56] References Cited

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

- 0363337 4/1990 European Pat. Off.
3111770 10/1982 Germany
3641495 7/1991 Germany
1090405 5/1984 U.S.S.R.
2198041 6/1988 United Kingdom

OTHER PUBLICATIONS

- Ronal, E. et al. "The Inhibitory Effect . . ." Int. J. Radiat. Bio., 1987 vol. 51, No. 4611617 pp. 3611-3617.
Ivitski, Y. Y. et al. "Protection of Mice . . ." Radiobiology, Academy of Science of USSR, vol. 30, 5 ed, 1990, pp. 704-706.
Freidman, S. L. et al. "Comparison of Effect . . ." Succinic Acid Therapeutic Effect, Academy of Science of the USSR, 1976, pp. 49-55, pp. 106-110.
Mochizuki et al., "Intoxication-free alcohol beverages", Chemical Abstracts 108:93106, 1990.

Primary Examiner—Kevin E. Weddington
Attorney, Agent, or Firm—Ladas & Parry
[57]

ABSTRACT

A pharmaceutical composition having antialcoholic activity, stimulating energy metabolism and acid-forming and secretory functions of stomach mucosa, having radioprotective and anticholera activities contains a mixture of succinic acid and citric acid or pharmaceutically acceptable salts thereof as an active ingredient.

A method for preventing and treating alcohol intoxication and alcohol abstinence syndrome, stimulating energy metabolism stimulating and diagnosing acid-forming and secretory functions of stomach mucosa, protecting against radiation damage and preventing cholera which comprises oral administration of an effective amount of the present composition.

9 Claims, 2 Drawing Sheets

(19)日本特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平6-510547

第3部門第2区分

(43)公表日 平成6年(1994)11月24日

(51)Int.Cl.⁵

A 61 K 31/19

識別記号

ADR

AFF

AGZ

庁内整理番号

9454-4C

F I

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 16 頁)

(21)出願番号	特願平6-503200	(71)出願人	コムスサローバ, イリナ アレクセエフナ ロシア連邦, 115304, モスコ, ウリツァ メディコフ 24-47
(86) (22)出願日	平成4年(1992)7月6日	(71)出願人	グドコーバ, ユーリア バシリエフナ ロシア連邦, 123288, モスコ, ウリツァ ベルザリナ 9-94
(85)翻訳文提出日	平成6年(1994)3月7日	(71)出願人	ソルダテンコーバ, クティアナ ドミトリ エフナ ロシア連邦, 109028, モスコ, ボクロフ スキー ブルバル 14/5-73
(86)国際出願番号	PCT/RU92/00134	(74)代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)
(87)国際公開番号	WO94/01099		
(87)国際公開日	平成6年(1994)1月20日		
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AU, CA, HU, JP, KR, RU, US		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝と胃粘膜の壁を生成し分泌する機能とを刺激し、放射能防衛活性と抗コレラ活性を有する医薬組成物

(57)【要約】

抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝および胃粘膜の壁生成および分泌機能を刺激し、放射線保護および抗コレラ活性を有する製剤組成物は、コハク酸およびクエン酸の混合物またはそれらの製剤学的に許容されうる塩類を活性成分として含有する。有効量の本発明の組成物を経口的に投与することからなる、アルコール中毒およびアルコール禁断症候群を予防および処置し、エネルギー代謝を刺激し、胃粘膜の壁生成および分泌機能を刺激および増進し、放射線の損傷に対して保護し、そしてコレラを予防する方法。

および 0.025-0.035 g のタン酸またはその塩類として貯蔵される状態で、短期もしくは長期の試験で用いることが好ましい。また本発明の組成物は水またはアルカリ性ミセル化剤を添加して水可溶にすることが好ましい。

本発明の組成物は、高度に有効なアルコール解毒活性とアルコール耐性を有し、アルコール依存性を低下させ、エネルギー代謝と胃酸分泌の増進を促進する効果とを有し、放射能汚染性および放射線障害をもっている。そして胃腸障害は、急性アルコール中毒とその後遺症の予防と治療、嘔吐性体障害 (asthenovegetative disorder) の治療およびアルコール中毒症候の強力期間の食飲の改善に用いる。また胃腸の胃酸分泌を促進するはたらきとして用いることが、放射能による損傷を防止し、かつコレラを予防するにも使用できる。

図面の簡単な説明

本発明を図面によってさらに説明する。

図 1 はマウスに投与されたラットの死亡率に対して、本発明の組成物とグルタミンによって起る作用を示す。

図 2 A は、第一試験グループからの被検動物のスピーチ (speech) の一時的特性に対する本発明の組成物の作用を示す。

図 2 B は、第二試験グループからの被検動物のスピーチの一時的特性に対する本発明の組成物の作用を示す。

図 2 C は、第三試験グループからの被検動物のスピーチの一時的特性に対する本発明の組成物の作用を示す。

最も好ましい実施例

本発明の組成物はコハク酸とクエン酸の混合体である。これらの

カルボン酸は天然の代謝産物であり、植物と動物の組織中に存在し、実験室の条件下では、白色結晶の粉末の形態で、水およびアルカリ溶液に容易に溶解するが、エチルアルコールと油類には溶解性が低い。

本発明の組成物は、動物実験およびヒトの患者を利用して試験した。

本発明の組成物の抗アルコール耐性は、体重が 30-40 g の雄の雄性動物、体重が 20-25 g のマウス、および体重が 200-250 g の雄のラットを使って試験した。

ラテンボリアア (Rana temporaria) の雄の標準モデル (扁平体と嗅覚神経を露出させてある) を用いて、嗅覚神経の刺激を、2 分間あたり 1 回の頻度で 40-60 分間行い、始発期の誘発された電位を自動記録させた。誘発された電位の正の基底電位からなる電位を自動記録した。すなわち求心性神経の刺激と、求心性神経シナプス後電位の発生を示す正の電位 (PC₁)、早期阻害シナプス後電位の発生に示す負の電位 (HP)、逆阻害シナプス後電位の始発期の発生およびニューロン中の再発電位に示す正の電位 (PC₂)、後阻害シナプス後電位を特徴づける負の電位 (PC₃) である。

誘発される電位を自動記録する前に、10 頭の動物からなる第一群に、本発明の組成物を 3.5mg/kg 動物体重の投与量で (新内服法によって) 投与し、20 分後に 10% エタノールを 0.5g/kg 動物体重の投与量で投与した。10 頭の動物からなる第二群には、同量の生理食水を投与し 20 分後に同投与量の 10% エタノールを投与した。また 10 頭の動物からなる第三群には、対応する量の生理食水を投与し、試験結果を表 1 に示す。

表 1 は、本発明の組成物を予め投与しておくと、エタノールは、

表 2

特発性組成物の、マウスとラットのオンサイド状態の持続期間に対する作用 (単位: 分、M ± m)

動物の群	群当りの動物の数	オンサイド状態の持続期間	決定の危険率 (F _{0.05} of the F _{0.05})
マウス			
対照: 10% エタノール (2g/kg 動物体重) + 水		23.6 ± 1.89	
試験: 10% エタノール (2g/kg 動物体重) + 特発性組成物	10	4.5 ± 0.47	< 0.01
対照: 10% エタノール (2g/kg 動物体重) + 水		34.0 ± 0.4	
試験: 10% エタノール (2g/kg 動物体重) + 特発性組成物	10	13.0 ± 2.4	< 0.05
対照: 25% エタノール (5g/kg 動物体重) + 水		100.0 ± 7.2	

誘発される電位の成分の面積に同等な変化を起こさないことを示しており、この事實は本発明の組成物のアルコール耐性の解毒活性を証明している。

表 3

特発性組成物の、雄の始発期の電位の成分の面積に対する作用 (対照に対する百分率、M ± m)

誘発電位の成分	第一群 特発性組成物 + エタノール	第二群 生理食水 + エタノール
PC ₁	92.35 ± 0.88*	88.72 ± 0.17
HP	92.05 ± 7.15	86.36 ± 12.09
PC ₂	94.04 ± 0.71*	49.87 ± 1.48
HP	87.37 ± 11.18*	76.53 ± 0.22
PC ₃	76.79 ± 12.12*	83.22 ± 1.40

注: 誘発電位の成分の百分率の名称は上記のとおりである。

* は第二群と差があることを意味する ($p < 0.05$)。

マウスとラットにおける急性アルコール中毒の発生に対する本発明の組成物の作用について試験した。試験動物には、本発明の組成物を、3.75mg/kg 動物体重の投与量で投与し (胃中投与)、20 分後にエタノールを 2、3、4、5 および 6 g/kg 動物体重の投与量で腹腔内投与を行った。対照群には、対応する量の水を投与し、20 分後にエタノールを投与した。動物のオンサイド状態の持続期間 (duration of asside position of animals) を考察した。得られた結果を表 2 に示す。

けを投与した(胃内投与)。マウスの移動を「オープン・フィールド(open field)」試験法で試験した。試験結果を表 3 に示す。

表 3

急性アルコール中毒症にかかっているマウスの「オープン・フィールド」試験における移動に対する特許請求組成物の作用

移動のパラメータ	動物の群		対照
	第一群	第二群	
M ± m	特許請求組成物 + エタノール	食塩水 + エタノール	食塩水
遷移な移動 (Stapple Transition)	37.43 ± 0.72**	20.55 ± 1.23**	43.00 ± 0.71
「恐怖」での移動 (Lignt-defecness Transition)	16.40 ± 0.63**	12.35 ± 0.91**	16.55 ± 1.06
死亡(Dying out)	0.23 ± 0.08*	1.65 ± 0.24**	0
定着(Setts)	40.73 ± 0.55**	15.30 ± 1.08**	43.30 ± 1.28
グルーミング反応	1.03 ± 0.22*	1.32 ± 0.17	1.35 ± 0.13

x) は第二群と差があることを意味する (p < 0.05)
 (x) は対照と差があることを意味する (p < 0.05)

表 3 は、本発明の組成物を予め投与すると、アルコール誘発性作用を与え、エタノールによって起こる動物の移動の反応が減少するかまたは防止されることを示している。

本発明の組成物およびコハク酸(本発明の組成物の成分の一つである)のラットの急性アルコール中毒症に対する作用の比較試験を行った。動物の第一群には、本発明の組成物を 1.55mg/kg 動物体重の投与量で投与した(胃内投与)。動物の第二群にはコハク酸を同じ

表 2 の続き

動物の群	計測の数の群	オンサイド状態の持続期間	決定の危険率 p
試験(短期麻痺): 25% エタノール(4.5g/kg 動物体重) + 特許請求組成物	10	30.0 ± 5.3	< 0.01
ラット			
試験(短期麻痺): 25% エタノール(4.5g/kg 動物体重) + 水		77.0 ± 4.0	
試験(短期麻痺): 25% エタノール(4.5g/kg 動物体重) + 特許請求組成物	10	38.0 ± 2.3	< 0.01
対照(長期麻痺): 25% エタノール(4.5g/kg 動物体重) + 水		155.0 ± 10.0	
試験(長期麻痺): 25% エタノール(4.5g/kg 動物体重) + 特許請求組成物	10	70.0 ± 3.0	< 0.05

表 2 の結果は、特許請求の組成物を予め投与しておく、オンサイド状態の持続期間が 1/2 ~ 1/4 に減少し、動物のエタノールに対する感受性(短期麻痺と長期麻痺のラット)に顕著なアルコール防酔解毒作用を与えることを示している。

急性アルコール中毒症にかかっているマウスの移動反応に対する本発明の組成物の作用を試験した。第一群の動物には、本発明の組成物を 1.5mg/kg 動物体重の投与量で投与し(胃内投与)、25 分後に、10% エタノールを 0.5g/kg 動物体重の投与量で腹腔内注射を行った。4 時間の動物からなる第二群には、対応する量の食塩水を投与し(胃内投与)、25 分後に 10% のエタノールを同じ投与量で腹腔内注射を行った。4 時間の動物からなる対照群には対応する量の食塩水で

投与量で投与した(胃内投与)。ラットの対照群には対応する量の水を投与した(胃内投与)。40 分後に動物のすべての群に、25% エタノールを 3.5g/kg 動物体重の投与量で腹腔内注射し、オンサイド状態の持続期間を自動記録した。動物がオン・サイド状態を離脱してから 60 分後に、動物にもう一度、25% エタノールを 3g/kg 動物体重の投与量で注射してオンサイド状態の持続時間を自動記録した。これらの試験結果を表 4 に示す。

表 4

エタノールを一回および連続注射した後のラットのオンサイド状態の持続時間に対する特許請求組成物とコハク酸の作用

動物の群	群中の動物の数	オンサイド状態の持続時間、 (分)	
		一回のエタノールを注射	エタノールを連続注射
対照(水)	10	45.6 ± 7.1	93.0 ± 15.5
第一群(特許請求組成物)	10	8.2 ± 2.7	11.0 ± 4.1
第二群(コハク酸)	10	1.6 ± 1.1	24.9 ± 3.6
決定の危険率 (p)		< 0.01	< 0.01

表 4 のデータは、一回のエタノール注射を行った後、コハク酸は、特許請求組成物より高いアルコール防酔解毒作用を示すが、特許請求組成物は一層長い期間にわたって作用するので、エタノールの注射を連続した場合コハク酸より有利であることを示している。

ラットのアルコール依存症(慢性アルコール症)に対する本発明の組成物の作用を試験した。長時間にわたってこの実験に使用したラットに、15% のエタノールと水を自由に選択させた。前記ラット

は体重 1kg 当たり 7~10g のエタノールを一日当たり摂取した。この動物試験群に、2 週間にかたて一日に 2 回ずつ本発明の組成物を、2.75mg/kg 動物体重の投与量で投与した(胃内投与)。対照群の動物には対応する量の水を投与した(胃内投与)。15% エタノールと水を自由に選択できる条件下で、個々のラットの 1 日当たりのエタノール消費量、本発明の組成物を投与する前の 10 日間、前記組成物を投与した第一週と第二週の期間、およびこのような投与を行った後の第一週の期間について自動記録を行った。得られたデータを表 5 に示す。このデータは、本発明の組成物を投与するとアルコールの消費量が増大しないことを示している。

表 5

ラットの 15% エタノールの 1 日当たり消費量に対する特許請求組成物の作用 (ad, M ± m)

動物群	群中の動物の数	作用	
		特許請求組成物を投与する前の 10 日間	特許請求組成物を投与する第一週
対照	10	17.7 ± 0.35	18.0 ± 0.12
試験	10	16.9 ± 0.49	19.2 ± 0.47

動物の肝臓内の生体エネルギープロセスに対する本発明の組成物の作用を試験した。雄のマウスの肝臓のホミジネートをこれらの試験に用いた。20 頭の動物からなる試験群には、断食を 1 時間 30 分後に、本発明の組成物を 2.75mg/kg 動物体重の投与量で投与した(胃内投与)。20 頭の動物からなる対照群には対応する量の水を投与した(胃内投与)。マウス肝臓のホミジネートの呼吸強度(breathing

intensity)を、ポーログラフにて、タラタ電極を用いて酸素濃度寄性を測定して求めた。本発明の組成物を試験動物に投与した場合、内因性呼吸速度(内因性寄性に対する呼吸)が有意に増大した。この増大はマウス肝臓のホモジネートの初期の酸素消費量が急激に増大することによって起こる(タンパク質1mg当たり1秒間で酸素68.4 \pm 13.1 absorbance 32.6 \pm 10.7 (対照)、 $p < 0.07$)。

内因性呼吸のスタンポート依存性成分を、インキュベーション槽中マロネート(特異的なコハク酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である)の各種濃度下での試験動物および対照動物のホモジネートの呼吸の阻害を試験することによって決定した。得られたデータを表6に示す。表6は、対照の動物では、肝臓ホモジネートの内因性呼吸の25~40%だけが内因性コハク酸の酸化によって起こるが、試験動物では、内因性呼吸のスタンポート依存性成分が約80%になる($p < 0.001$)ことを示している。試験動物を断頭した後55~65分間で、スタンポート依存性成分の、肝臓ホモジネートの金内因性呼吸へのインプットは増大する。

さらに、この実験は、本発明の組成物が投与されると、マウス肝臓のホモジネートの内因性呼吸は(対照の動物とは著しく異なり、およびコハク酸だけで反応された動物とも著しく異なり)マロネートに対してのみならアミタール(広く知られているNAD 依存性差質阻害剤)に対しても感受性であることを示している。

胃および肝臓の組織およびリンパ液中のコハク酸デヒドロゲナーゼの活性に対する、本発明の組成物とコハク酸の作用の比較試験を、各々20~30gの体重の雄のマウスを用いて実施した。第一群の動物には本発明の組成物を、4mg/kg動物体重の投与量で投与した(胃内投与)。第二群には同じ投与量でコハク酸を投与した(胃内投与)。また対照群には対応する量の水を投与した(胃内投与)。40分後に

これら動物を断頭し、肝臓と胃のクリオステート(cryostat)切片のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性を、組織化学分析法を用いて測定し("Archiv anatomii, histologii i embriologii" 124, 112~115 頁, 1969年, Medizina Publishers, ソ聯邦レニングラード)、およびリンパ液のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性を、組織化学分析法を用いて測定した("Archiv anatomii, histologii i embriologii", 5号, 85~91頁, 1969年, Medizina Publishers, ソ聯邦レニングラード)。

表 6

インキュベーション槽中のマロネートの濃度 (M)	各種濃度のマロネートによる、マウス肝臓ホモジネートの内因性呼吸の阻害 (%、M \pm m)			
	対 照		断頭してから20分後	
	1	2	3	4
5 $\times 10^{-4}$	8.5 \pm 2.2	27.2 \pm 2.8	<0.05	
1 $\times 10^{-3}$	9.4 \pm 2.7	51.5 \pm 3.8	<0.05	
1.5 $\times 10^{-3}$	18.5 \pm 5.7	65.7 \pm 3.1	<0.05	
2 $\times 10^{-3}$	26.2 \pm 10.3	75.9 \pm 4.1	<0.05	

表 7

動物の群	動物の数	マウスの肝臓と胃のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性 (p-ニトロバイオレットナトリウムホルマザンのナノモル/分/mgタンパク質) およびマウスのリンパ液のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性 (p-ニトロバイオレットナトリウムホルマザンの単位/hour/500 μ lの組織、M \pm m) に対する本発明の組成物およびコハク酸の作用		
		基 礎		リンパ液
		肝 臓	胃	
第一群 (胃内投与)	20	20.3 \pm 2.1	14.3 \pm 1.7	546 \pm 3.4
第二群 (コハク酸)	20	26.6 \pm 1.2	38.8 \pm 1.0	659 \pm 0.7
第三群 (コハク酸)	20	21.8 \pm 0.6	26.3 \pm 0.9	643 \pm 5.1
検定の信頼率 (p)		<0.05	<0.05	<0.05

本発明の組成物の放射能標記作用を、体重が180~200gの雄のラットを使って試験した。動物には、"Naive-2" 炭炭(炭炭深: 1.4 07/分、フィールド: 15 \times 20、焦点距離: 30cm、電圧: 8 kV、電流の強さ: 3.5 μ A)を用いて160 μ の線量で γ 線を照射した。

100%の動物からなる試験群には、 γ 線を照射する30分前に、本発明の組成物を2mg/kg動物体重の投与量で投与投与した。100%の動物からなる対照群には対応する量(0.5ml)の生理食塩水を投与した。160 μ の線量の場合(この線量は対照動物に対する致死線量である)、本発明の組成物を投与すると35%が生存し、平均寿命は対照群が6.0日限の間に9日まで延長することが見出された。

図1の死亡率曲線は、対照ラットの最大死亡率が同一死亡率ピークと一致し(図1、曲線1)(これは高放射線量の特徴である)。

表 6 の続き

インキュベーション槽中のマロネートの濃度 (M)	断頭してから55~65分後			
	対 照		検定の信頼率 (p)	
	1	5	6	7
5 $\times 10^{-4}$	17.0 \pm 4.6	37.0 \pm 5.8	<0.05	
1 $\times 10^{-3}$	20.0 \pm 5.1	59.5 \pm 3.0	<0.05	
1.5 $\times 10^{-3}$	34.7 \pm 1.1	67.5 \pm 0.7	<0.05	
2 $\times 10^{-3}$	46.8 \pm 2.3	75.5 \pm 11.4	<0.05	

得られたデータを表7に示す。これらのデータは、本発明の組成物が、胃結腸、肝臓およびリンパ液中のコハク酸デヒドロゲナーゼを活性化し、コハク酸を超える利点があることを示している。

この試験は、本発明の組成物が各群の組織のミトコンドリア内で生体エネルギープロセスを利用することを示した。その作用は、トリカルボン酸中の内因性基質の酸化速度およびコハク酸デヒドロゲナーゼ活性が増大することで実証する。

一方本発明の組成物の投与作用によって、死亡率が低下するだけでなく、最大値が第二ピークにピークにシフトする(図1、曲線2)。

この実験において、公知の放射能測定用のグルタチオン(520)を比較薬剤として使用した("Studies in Biophysics", 53巻、1号、121-124頁、1975年、Academy Press社、ベルリン東京版参照)。この薬剤は、10gの動物からなる群に、100mg/kg動物体重の投与量で腹腔投与し、次いで30分後に注射を再開した。160gの雄鼠と上記の薬剤系で、グルタチオンを投与した場合、死亡率は100%であったが、ラットの死亡率は対照群よりも目下の10.2日間であった。

グルタチオンは第一ピークにおいてラットの死亡率を低下させるが、その程度は本発明の組成物より小さく、第三ピークにおいて死亡率を増大させ(図1、曲線3参照)、本発明の組成物に比べて放射能測定作用ははるかに弱い。

得られた結果によれば、本発明の組成物は、中位の効率、を有する放射能測定剤として分類することができる。

本発明の組成物は極端に低い投与量で使用され(これに対してげっ歯動物に対する有効投与量は2.7g/kg動物体重である)、そしてその低い投与量によって生物のエネルギー代謝が正常な状態で放射能が検出されることに特に注目すべきである。

胃の粘膜の酸を生成し分泌する機能に対する本発明の組成物の作用を、マウスとイヌを使用して試験した。この実験では、体重が10-20kgでクロウ胃腸管(Below stomach fistula)を有するイヌと体重20-30gのマウスを使用した。

イヌの胃分泌量の測定は分泌する濃度に対する、各群の投与量の本発明の組成物の作用を試みた。水5ml中の本発明の組成物を、イヌに餌を与える前に、胃管を通じて導入し、30分後に胃

分泌量を測定した。結果を表6に示す。

表 6

イヌの胃粘膜の酸を生成し分泌する濃度に対する、各群の投与量の本発明の組成物の作用(10gの動物からなる群を使用した)

胃の分泌量 の投与量 (mg/kg動物体重)	胃の分泌量 M±m 胃液のpH	胃の分泌量 M±m 胃液のpH	
		胃液のpH	胃液のpH
0 (餌を与える前)	7.3±0.4 0.38	7.0±0.1 15.0±1.3	0.45±0.08 1.28±0.07
投与の濃度	<0.02 4.7±1.1	<0.01 20.9±4.1	<0.01 2.28±0.08
投与の濃度	<0.05 4.75±1.9	<0.01 21.2±2.1	<0.01 2.31±0.07
投与の濃度	-	-	-

注: pは先行する投与量に対する値と比較した場合の値である。

表6に示すように、3.6mg/kg動物体重の投与量は胃の分泌量の強性阻害を阻害するのに最適な投与量である。さらに本発明の組成物の最適投与量の1/10量の作用は導入してから30-40分後消失するが、最適投与量を導入してから30分後の時点では、胃酸の濃度とpHとペプシンのレベルは餌を与える前と高いといえることが見出された。本発明の組成物を、胃の管を通じてイヌに最適投与量の1/10で導入し続いて最適投与量を導入すると(40分後分泌が減少するとき)、本発明の組成物の阻害作用は低下せず、逆にこの作用

は高まり長期間にわたって胃の分泌量の活性は有意に増大することに注目すべきである。

イヌの胃分泌量の酸を生成し分泌する濃度、ならびにイヌの胃粘膜および小腸粘膜からリン酸のコハク酸とヒドロゲナーゼ活性に対する本発明の組成物の作用を試みた。本発明の組成物は、5mlの水の中に入れて、3.5mg/kg動物体重の投与量で、胃管を通じてイヌに胃の中へ導入し、40分後に分泌とコハク酸とヒドロゲナーゼ活性を測定する値を測定した。得られたデータを表7に示す。これらのデータは、本発明の組成物が胃分泌量の強性阻害と、胃粘膜のコハク酸とヒドロゲナーゼ活性の両方を有意に増大することを証明している。それ故に本発明の組成物は、生体エネルギープロセス、具体的に述べれば各組織中のミトコンドリア中のコハク酸酸基は酸化反応を誘発することによって胃の機能に好影響を及ぼす。

3.6mg/kg動物体重の投与量の本発明の組成物と同じ投与量のコハク酸の、イヌ(10gからなる群)の胃分泌量の濃度とコハク酸とヒドロゲナーゼ活性に対する作用の比較試験を行った。この試験は、コハク酸による胃分泌量と強性阻害の両者は低いという結果を示し、かつ本発明の組成物とは異なり、胃の分泌に対するコハク酸の作用はその導入後20分後消失したことを示した。

マウスの胃分泌量の酸を生成し分泌する濃度と、マウスの胃と小腸の組織中に含有されている高分子の酸とに対する本発明の組成物とコハク酸の作用を試みた。第一群の胃が空の動物に、本発明の組成物を3.5mg/kg動物体重(0.3ml)の投与量で投与した(胃内投与)。第二群の動物には、同じ投与量のコハク酸を同じ方式で投与し、対照群の動物には対応する量の水を投与した。35-45分後にこれらのマウスを解剖し、胃と小腸を取出した。胃は噴門口を通じて水で洗浄し小腸から洗浄液を棄めた。胃の内容物(5mlの洗浄液)

は、pH、ペプシンと全タンパク質の含量を測定するのに使用した。

胃は再度水で満たして、冷暗所に浸し、次に、低速から始めて、胃の長軸に平行に、長さ6-8cmの連続切片を採取した。合計重量が50-60mgの胃の断面と本体の切片中のタンパク質と胃酸の含有量を測定した。この試験の結果を表10(1)に示す。

表 8

イヌの胃粘膜の酸を生成し分泌する濃度と、イヌの胃粘膜および小腸リン酸のコハク酸とヒドロゲナーゼ活性に対する本発明の組成物の作用(10gの動物からなる群を使用)

投 入	酸を生成する濃度 M±m 胃液のpH	分泌 活性	
		タンパク質 の分泌量 mg/hour	ペプシン の分泌量 mg/hour
1	2	3	4
空の胃	8.0±0.6	151.8±39.0	1.56±0.4
本発明の 組成物	3.9±0.5	311.6±77.0	2.82±0.8
投与の 濃度	<0.01	<0.05	<0.05

表 10 の続き

区 隔	コハク酸デヒドロゲナーゼ活性 M ± m			
	胃結核、P-ネートロ バクテリウム・コラ リウム・ネール・マヤ ナ・モル/5ml/24h	胃結核、P-ネートロ バクテリウム・コラ リウム・ネール・マヤ ナ・モル/5ml/24h	胃結核、P-ネートロ バクテリウム・コラ リウム・ネール・マヤ ナ・モル/5ml/24h	胃結核、P-ネートロ バクテリウム・コラ リウム・ネール・マヤ ナ・モル/5ml/24h
1	5	6	7	
2	22.1 ± 2.7	21.3 ± 3.1	796.7 ± 46.4	
3	23.9 ± 2.6	23.9 ± 1.7	839.2 ± 44.3	
4	< 0.02	< 0.05	< 0.01	

表 10

マウスの胃結核の酸を生成し分泌する活性に
対する本発明の組成物およびコハク酸の作用

区 隔	動物の群	動物の数	酸を生成する 活性 M ± m		分泌する 活性 M ± m	
			胃内容物中の コハク酸の量、 mg	胃内容物中の ペプシンの 量、μg	胃内容物中の ペプシンの 量、μg	胃内容物中の ペプシンの 量、μg
1	2	3	4	5		
対 照	25	5.0 ± 0.2	2.5 ± 0.4	14.4 ± 1.2		
第一群 (本発明の 組成物)	20	5.0 ± 0.3	4.8 ± 0.6	23.3 ± 2.9		
第二群 (コハク酸)	11	5.7 ± 0.2	3.9 ± 0.8	18.7 ± 2.1		
検定係数 (P)		—	< 0.01	< 0.01		

表 10 と 11 は、本発明の組成物が、マウスの胃結核の機能活性の利

ビプリオ菌の培養 (力価: 10^4) 0.1ml を、活性成分を各層の濃度で溶解した本発明の組成物の溶液 (表 12 参照) 1ml に導入し、37℃ で 1 時間インキュベートした。次いでインキュベートした各層の試料を、アルカリペプトン溶液が入っているビンの中で 37℃ で培養した。24 時間後にビプリオ菌の固定を付けたビンの内容物の試料をアルカリペプトン溶液で 37℃ で培養した。48 時間後に、凍上したビプリオ菌のコロニーの数を数計した。試験結果を表 12 に示す。表 12 は、本発明の組成物を、所定の濃度 (本発明の組成物を結晶投入した後の胃液の濃度とは異なる濃度) で添加すると、ビプリオ菌の増殖と発育を阻害することを示している。

この実験には体重が 20~25g のマウスを使用した。20 頭の動物からなる試験群には、3.75mg/kg 動物体重の投与量で、本発明の組成物の投与を 1 日に 3 回ずつ投与した。20 頭の動物からなる対照群には、同量の水を投与した。2 日目に、対照群に、ビプリオ菌培養液 (力価 10^4) 0.3ml を投与した。試験群も同様に投与したが、ビプリオ菌を導入する 24 時間前、上記の投与量で本発明の組成物の投与を投与した。

表 12

マウスにコハク酸・ビプリオ菌の生存能力への異なる
濃度の本発明の組成物の効果

本発明の組成物の成分	本発明の組成物の濃度、μM			
コハク酸	5	0.3	0.03	0.003
クエン酸	0.5	0.05	0.005	0.0005
ビプリオ菌 コロニー数	0	0	0	0

ビプリオ菌の導入後 1 時間において、動物を断頭し、胃を摘出し、そして胃の内容物をアルカリペプトンのブスを含む

液およびマウスの肝臓と胃の組織内で高分子化合物の合成についてコハク酸より保れているという利点があることを示している。したがって、胃と肝臓の組織内で本発明の組成物によって誘発される。胃の分泌およびコハク酸デヒドロゲナーゼの酵素活性の両者は (表 7 参照)、胃酸分泌での核プロセス (nucleic processes) の活性化が原因である。

本発明の組成物のコレラを予防する作用をメチニコフビプリオ菌 (Methicillin vibrio) を使用して主体外と主体内で試験した。

表 11

マウスの胃と肝臓の組織中の高分子化合物含有量に対する本発明の組成物とコハク酸の作用 (M ± m, 100mg の組織中)

動物の群	肝中の 動物の数	胃		
		タンパク質 mg	DNA μg	DNA μg
対 照	25	12.7 ± 0.7	56.0 ± 3.5	14.8 ± 1.6
第一群 (本発明の 組成物)	20	16.5 ± 0.3*	67.6 ± 3.1*	20.5 ± 2.7*
第二群 (コハク酸)	11	12.1 ± 0.9	70.8 ± 4.7*	13.1 ± 1.1

表 11 の続き

動物の群	肝中の 動物の数	肝		
		タンパク質 (mg)	DNA (μg)	DNA (μg)
対 照	25	14.7 ± 0.7	73.1 ± 3.6	15.4 ± 1.4
第一群 (本発明の 組成物)	20	16.6 ± 0.5*	72.2 ± 3.1	20.9 ± 2.2*
第二群 (コハク酸)	11	14.4 ± 1.2	74.9 ± 4.4	15.6 ± 2.7

注: * は対照と比べて差があることを意味する。p < 0.05

らの中で 37℃ においてインキュベーションした。ビプリオ菌を固定するために、24 時間毎に各ビンの内容物の試料をアルカリペプトン溶液で 37℃ で固定した。48 時間において、凍上したビプリオ菌のコロニー数を数計した。

この研究の結果として、ビプリオ菌は対照動物の中で発見されたが、試験動物において、ビプリオ菌のコロニーの成長は阻害されなかった。各体重 20~25g の白マウスおよび各 200~250g の白ラット (群は 30 匹の動物からなる) を使用して、本発明の組成物の急性毒性を研究した。経口投与で、マウスに対しての本発明の組成物の LD₅₀ は 5000mg/kg 動物体重であり、そしてラットに対してのそれは 4300mg/kg 動物体重であることが発見された。腹腔内投与で、マウスに対しての LD₅₀ は 2400mg/kg 動物体重を超える。

本発明の組成物を各体重 3~7kg のイヌ (8 匹の動物の群) および各体重 180~200g の白ラット (48 匹の動物の群) に、3、7、37 および 300mg/kg 動物体重 (経口投与) の投与量で 6 か月経投与することによって、本発明の組成物の慢性毒性を研究した。この研究において、慢性投与では、本発明の組成物は末梢血、尿、組織、骨髄の形態学、および組織において所望の毒性を引き起こさないことが示された。そのうえ、本発明の組成物は歯肉形および炎症性腸炎作用を生成しないので、癌、免疫系、生殖機能および下連一腸系に影響を与えない。

320人のアルコールの患者および20人の糖尿病のボランティアを使用して、本発明の組成物の臨床的試験を臨床的試験において実施した。

10人の人々における急性中腸のプロセスにおける本発明の組成物の効果を研究した。専門家の評価を使用してそして時間的経過の特性を評価して、本発明の組成物の効果を評価した。試験の前に、腸

そして第2期を強い飲酒の発作の間に実施した。本発明の組成物を、患者に3～4mg/kg体重の投与量で3～4回/日、3～4日の飲酒の間および飲酒後3～4日間投与した。第1期の患者において、本発明の組成物はアルコール中毒のパターンを悪化させた：多夢感が明確な緩解なしに現れ、自覚が改善され、夜間の行動が有害に減少した。食欲が改善され、自覚が改善され、夜間の睡眠が有害に減少した。これにより、飲酒が減少し（前夜まで）、患者の一般的状態が改善された。本発明の組成物を寛解の間に投与されたとき、後に再発を引き起こした1回の飲酒は後作用をもたず（断症後群なし）そして再発を引き起こさなかったことが認められた。第2期の患者は本発明の組成物の投与後1～2時間ですぐに本発明の組成物の効果を感じた：患者の精神力は明確になった、患者は「しらなくなった」。患者の汚染はアルコールの少ない依存性を示すか、あるいはまったく感じず、「アルコールをそれ以上飲みたい」と患者に告げた。このような感じは、本発明の組成物の投与後異なる期間、通常4～12時間において現れた。本発明の組成物の投与は中程度の症状における断症の改善を引き起こした。患者はよりよいことを感じ、食欲を改善し、「より少ない不眠症と、寝れ切った状態」を感じ、精神力は明確になった。患者の15例は本発明の組成物を投与される第2～3日目飲酒を続けたが、アルコールの1日量は有意に減少した。

アルコール断症後群を中止する外来処置を受けている飲酒した患者への本発明の組成物の効果を研究した。患者の第1群に、トランキライザー、位つ薬、オキソルギンナトリウムの投与を包含する日常的治療を続けた。患者の第2群に、3～4mg/kg体重/日量の投与量（9～20mg/kg体重の0.5日の投与量）で本発明の組成物の投与を続けた。患者の状態を、主要なアルコール断症後群を現

する程度を特性決定する群で評価した。得られたデータを表14に示す。

表 14
アルコール断症後群を中止する処置を受ける患者の
状態への本発明の組成物の効果（投与量、M ± m）

患者の群	群中の患者の数	断症後群の投与量 1日	断症後群の投与量 2日
第1群 (日常的治療)	10	0.9 ± 1.1	4.2 ± 1.2
第2群 (本発明の組成物)	19	2.1 ± 0.09	0.8 ± 0.03
試験の信頼度		<0.01	<0.01

表14が示すように、患者の第2群において、本発明の組成物の投与後12～18時間においてさえ、断症後群は明確に観察されなかった。処置の第1日において患者の50%は、低下した「アルコールのかわき」、よい気分、食欲の改善を認めた。

急性の投与の低下後のアルコール断症後群の寛解段階にある患者への本発明の組成物の効果を研究した。患者は強い飲酒の発作を中止するためにクリニックに来院が、あるいは外来処置を受けた。本発明の組成物の投与は飲酒後3日か4日間は本発明の組成物を3～4mg/kg体重/日量の投与量で2～3回/日で4～6日間投与した。本発明の組成物で処置した患者の30～40%は、非常によりすぐれた感じ、睡眠および食欲を有し、消化不良および胃腸の痛みは消失したことを認めた。

こうして、これらの研究の結果により、本発明の組成物がアルコール断症およびアルコール断症後群を有し、投与からのアルコールの除去を加速し、飲酒およびアルコールの依存性を減少することが

示された。

エネルギー代謝への本発明の組成物の別な効果を研究するために、20人の高血圧症の患者を使用してクリニック実験を実施した。患者において、本発明の組成物の3.75mg/kg体重の投与量の経口の投与前および投与後22分に、収縮期および拡張期の血圧を測定した。得られたデータを表15に示す。

表 15
高血圧症の患者における血圧への本発明の組成物の効果

投 与	血 圧、mmHg, M ± m
本発明の組成物の前	95 ± 2.9 82 ± 2.3
本発明の組成物の後	122 ± 3.3 78 ± 3.0
試験の信頼度	p
	<0.05 <0.05

表15が示すように、本発明の組成物はエネルギー代謝を改善し、これは平均心臓動脈の緊張の増加で現れた。

11人の健康なボランティアおよび468人の腎臓の病歴学に悩む患者：分給を保持する慢性の腎臓病の患者（97人の患者）、分給が減少した慢性の腎臓病の患者（74人の患者）、分給が減少した慢性の広く広がった腎臓病の患者（177人に患者）、腎臓病を伴う分給が増加した慢性腎臓病（21人の患者）、十二指腸潰瘍を伴う分給が増加した慢性腎臓病（84人の患者）、影響を受けた尿および尿毒症をもつ慢性腎臓病（30人の患者）および慢性の拡大した腎臓（15人の患者）を使用して、腎臓病の発症および分給機能への本発明の組成物の別な効果を研究した。

断症は現在用いられているすべての腎臓病の診断法に基づいて評価した。本発明の組成物は15mlの水中の投与で4mg/kg体重の投与量で経口的に投与した。6mg/kg体重の投与量のベンタガス

トリンおよび0.1mlの0.1%の断症の投与量のヒスタミンを比較調製物として使用した。意の胃に対して50～60mmHgの負圧の連続的パルスの真空吸引を使用して胃液を抽出した：本発明の組成物または比較調製物の投与後20分に、抽出を実施した。さらに、吸引pHプローブをもつアシッドグラフを使用して、胃内のpHを測定した（意の胃についておよび本発明の組成物または比較調製物の投与後に）。本発明の組成物または比較調製物の導入の前および後に、pHレベルを記録し、そして「アルカリ性時間」をノーラ（Holler）試験機を使用して決定した。pH-グラムを再読すると、pHレベル、「アルカリ性時間」（AT）、水素イオン分泌速度（HIS）、胃酸分泌反応速度の指標（RFA）を決定した。

慢性腎臓病に悩む患者における胃分給への本発明の組成物の効果を研究した。この研究の結果を表16に示す。表16が示すように、胃分給のすべての特性に別な効果を生成し、分泌量、酸性度、慢性成分の比、断症、断症およびベプシンの負荷の増加を引き起こす：胃中のpHレベルは断症に低下し、RFAは増加し、ATは減少し、HISが増加した。

慢性腎臓病に悩む患者におけるベンタガストリンおよび本発明の組成物の別な効果を比較研究を実施した。両者の調製物は、同一の患者において、胃分給に対してはほぼ同一の効果（胃酸分泌、断症、断症の断症、ベプシン含量、断症およびベプシンの負荷）を生成することが見られた（ $p > 0.5$ ）。同時に、50人の慢性腎臓病に悩む患者のうちの12人はベンタガストリンに対しては断症性であった、すなわち、この調製物の断症後、断症性、ベプシン含量、断症の負荷およびベプシンの負荷はゼロのレベルに落ちた。胃内のpH測定において、これらの患者におけるpHの初期のレベルは3.5～4.5で変化し、そしてノーラ試験機、これらのレベルはアルカリ性（8～

に増加し、これは試験結果(1~1.5 時間)の間一値に止まった。胃分泌のベンタガストリンの投与後、同一患者における胃酸レベルは数値に変化し(6.5 ± 1.06~4.99 ± 0.92; $p > 0.25$)、そして72時間試験後の減少を引き起こさなかった($p > 0.5$)。

表 16
慢性胃炎に罹患患者における胃分泌への
本発明の組成物の効果 (50人の患者の群)

胃分泌の特性	基礎分泌	刺激された分泌	試験の 信頼度 P
胃内容物の分泌 L/時	M ± m 0.07 ± 0.005	0.11 ± 0.01	< 0.002
胃酸 mmol/L	M ± m 5.32 ± 1.37	49.60 ± 5.83	< 0.001
酸分泌率	M ± m 19.62 ± 0.95	38.84 ± 2.12	< 0.001
胃酸デビット mmol/時	M ± m 0.29 ± 0.08	4.04 ± 0.50	< 0.001
ペプシンデビット mg/ml	M ± m 0.55 ± 0.02	0.25 ± 0.03	< 0.001
ペプシンデビット mg/時	M ± m 3.22 ± 1.29	19.85 ± 3.67	< 0.001
胃	M ± m 8.01 ± 0.18	2.04 ± 0.38	< 0.001
KFA mg/h	M ± m 2.07 ± 0.37	0.93 ± 0.77	< 0.001
AT 分	M ± m 20.10 ± 0.52	12.36 ± 2.10	< 0.02
胃液 pH 基礎 pH	M ± m 1.72 ± 0.36	3.73 ± 0.52	< 0.02

この群の患者における胃分泌への本発明の組成物の効果を研究した。この研究の結果を表17に示す。表17が示すように、本発明の組成物は、ベンタガストリンと対照的に、酸および発酵物の生成を抑制する。

ガストリンを本発明の組成物の投与後1日に投与したとき、ベンタガストリンはこの群の患者における胃分泌に異常に似る強い効果を生じた(参照、表18)。

表 18

胃酸過多および十二指腸潰瘍を伴う慢性胃炎に罹患患者における胃分泌へのベンタガストリンの効果 (本発明の組成物の投与後に投与したとき)(24人の患者の群)

胃分泌の 特性	基 礎 分泌	本発明の組成物により 刺激された分泌	ベンタガストリンにより 刺激された分泌	試験の 信頼度 P
分泌体積 ml	M ± m 56 ± 4.2	129 ± 8.3	178 ± 12.7	< 0.05
胃	M ± m 5.5 ± 0.29	1.12 ± 0.11	1.4 ± 0.14	< 0.05
胃酸デビット mmol/時	M ± m 2.0 ± 0.27	9.2 ± 0.68	17 ± 1.44	< 0.05
ペプシンデビット mg/時	M ± m 4.5 ± 0.6	5.9 ± 0.75	5.0 ± 1.05	—

同時に、本発明の組成物をベンタガストリン1週に投与すると、胃酸分泌の抑制効果はほぼ同一であった($p > 0.5$)。こうして、投与後でさえ本発明の組成物は胃酸過多の生体エネルギーのプロセスおよび生理学的活性の刺激を引き起こし、この刺激は少なくとも24時間の範囲で持続する。

異なる形態の慢性胃炎(参照、表19)の患者; 難癒性ガランティA(胃内容物の分泌研究を使用する)(参照、表20); 分泌を抑制する範囲の慢性胃炎および分泌が減少した慢性の萎縮性胃炎に罹患患者(参照、表21); 胃酸過多および十二指腸潰瘍を伴う慢性胃炎に罹患患者(参照、表22)において、胃酸過多の抑制効果に対する本発明の

組成物が、胃内容物の分泌の量は、本発明の組成物およびベンタガストリンで処理後、わずかに異なる。本発明の組成物のこの効果は、本発明の組成物が胃酸過多における生体エネルギーおよび代謝プロセスを活性化し、そして胃酸の定形細胞および中央細胞の機能抑制を低下または排除するという事実に関連する; したがって、本発明の組成物はベンタガストリン無反応性胃酸欠乏症をもつ慢性胃炎に罹患患者の治療に使用することができる。

表 17

ベンタガストリン無反応性胃酸欠乏症をもつ慢性胃炎に罹患患者における胃分泌への本発明の組成物の効果 (12人の患者の群)

胃分泌の 特性	ベンタガストリン に投与された 分泌	本発明の組成物 に投与された 分泌	試験の 信頼度 P
胃内容物の分泌 L/時	M ± m 0.067 ± 0.15	0.111 ± 0.26	> 0.25
胃酸 mmol/L	M ± m 0 ± 0	32.0 ± 8.44	< 0.001
酸分泌率	M ± m 15.25 ± 0.86	25.25 ± 1.93	< 0.001
胃酸デビット mmol/時	M ± m 0 ± 0	1.05 ± 0.19	< 0.001
ペプシン分泌 mg/ml	M ± m 0 ± 0	0.065 ± 0.02	< 0.01
ペプシンデビット mg/時	M ± m 0 ± 0	1.21 ± 0.34	< 0.002

臨床試験において、本発明の組成物およびベンタガストリンの効果は両薬剤の特性に有意に依存することが示された; これらの効果はこれらの薬剤物を投与する速度に正して依存した。こうして、両者の試験は胃酸過多および十二指腸潰瘍を伴う慢性胃炎に罹患患者においてはほぼ同一の効果を生成した($p > 0.5$)。しかしベンタ

ガストリンの効果は研究した。

表19、表20、表21および表22が示すように、本発明の組成物は、難癒性ガランティAおよび異なる形態の胃炎に罹患患者の両者において、胃酸過多の抑制に効果的な結果を生ずる。

表 20
異なる形態の胃粘膜組織に起因する胃粘膜の
腺生組織への本発明の組成物の効果

胃腺部分の番号	組織の 増進 効果 M±m	組織の 減少 効果 M±m	組織の 増進 効果 M±m	組織の 減少 効果 M±m
第1部分 (0分、基礎部分)	2.5±0.5	21.5±7.7	0±0	8.4±1.2
第2部分 (15分)	4.5±1.5	26.7±7.0	0±0	15.5±5.10
第3部分 (30分)	7.0±2.5	28.0±8.1	0±0	15.0±5.8
第4部分 (45分)	11.5±2.0	33.0±6.0	0±0	14.0±5.6
第5部分 (60分)	15.0±3.0	38.0±4.0	0±0	12.8±5.5
本発明の組成物による効果				
第6部分 (75分、分泌部分)	18.5±10.0	51.7±21.6	1.6±1.2	24.0±7.68
第7部分 (90分)	27.5±8.6	56.0±23.0	0±0	16.0±1.2
第8部分 (105分)	28.0±2.3	54.5±23.3	0±0	10.5±1.76
第9部分 (120分)	30.5±12.6	54.5±18.8	0±0	8.8±1.36

表 21
異なる形態の胃粘膜組織に起因する胃粘膜の
腺生組織への本発明の組成物の効果

胃腺部分の番号	組織の 増進 効果 M±m	組織の 減少 効果 M±m	組織の 増進 効果 M±m	組織の 減少 効果 M±m
第1部分 (0分、基礎部分)	2.5±0.5	21.5±7.7	0±0	8.4±1.2
第2部分 (15分)	4.5±1.5	26.7±7.0	0±0	15.5±5.10
第3部分 (30分)	7.0±2.5	28.0±8.1	0±0	15.0±5.8
第4部分 (45分)	11.5±2.0	33.0±6.0	0±0	14.0±5.6
第5部分 (60分)	15.0±3.0	38.0±4.0	0±0	12.8±5.5
本発明の組成物による効果				
第6部分 (75分、分泌部分)	18.5±10.0	51.7±21.6	1.6±1.2	24.0±7.68
第7部分 (90分)	27.5±8.6	56.0±23.0	0±0	16.0±1.2
第8部分 (105分)	28.0±2.3	54.5±23.3	0±0	10.5±1.76
第9部分 (120分)	30.5±12.6	54.5±18.8	0±0	8.8±1.36

表 22

異なる形態の胃粘膜組織に起因する胃粘膜の
腺生組織への本発明の組成物の効果 (11人のボランティアの群)

胃腺部分の番号	組織の 増進 効果 M±m	組織の 減少 効果 M±m
第1部分 (0分、基礎部分)	6.6±3.4	23.3±16.3
第2部分 (15分)	7.0±2.3	25.3±9.4
第3部分 (30分)	11.3±4.0	25.6±13.3
第4部分 (45分)	11.3±4.0	27.6±13.3
第5部分 (60分)	5.6±2.3	16.6±5.3
本発明の組成物による効果		
第6部分 (75分、分泌部分)	22.3±7.0	18.3±7.0
第7部分 (90分)	55.0±24.3	81.3±23.3
第8部分 (105分)	44.0±6.6	72.3±17.6
第9部分 (120分)	47.3±11.0	64.6±22.0

表 23

異なる形態の胃粘膜組織に起因する胃粘膜の
腺生組織への本発明の組成物の効果

胃腺部分の番号	組織の 増進 効果 M±m	組織の 減少 効果 M±m	組織の 増進 効果 M±m	組織の 減少 効果 M±m
第1部分 (0分、基礎部分)	0±0	15.0±8.5	15.0±3.1	52.0±0.2
第2部分 (15分)	0±0	27.0±8.0	50.0±15.4	48.0±23.7
第3部分 (30分)	0±0	28.0±8.2	58.0±16.5	127.0±20.5
第4部分 (45分)	0±0	24.0±6.5	86.0±14.3	100.0±18.8
第5部分 (60分)	0±0	27.0±12.2	42.0±21.0	68.0±23.3
本発明の組成物による効果				
第6部分 (75分、分泌部分)	23.0±8.7	58.0±11.5	80.0±13.2	93.0±20.8
第7部分 (90分)	57.0±10.2	81.0±12.5	78.0±17.4	88.0±25.8
第8部分 (105分)	58.0±8.5	87.0±17.5	56.0±12.1	86.0±22.5
第9部分 (120分)	55.0±12.0	77.0±11.0	74.0±12.0	88.0±23.6

異なる形態の胃粘膜組織に起因する胃粘膜の
腺生組織への本発明の組成物およびヒスタミンの効果を比較研究を実施した。この目的で、
異なる順序で前記試験物を投与した後、胃の腺生組織の特性をこ
れらのボランティアにおいて研究した。結果を表23および表24に示
す。

表23および表24が示すように、本発明の組成物およびヒスタミン
はこのような効果の期間および強度に関して胃の腺生組織に対し
て同一の効果を生成する。しかし、本発明の組成物は経口投与

表 27

慢性アルコール症に陥む外系患者における胃結核の腫生成機軸への本発明の組成物の効果 (20人の患者の評)

胃液部分の番号	遊離塩酸 mg/L M±m	全 塩 酸 mg/L M±m
第1部分 (0分、基礎分泌)	3.52±0.53	18.00±0.88
第2部分 (15分)	4.02±0.58	21.40±0.78
第3部分 (30分)	4.71±0.31	23.80±0.56
第4部分 (45分)	4.94±0.41	25.05±0.53
第5部分 (60分)	4.52±0.37	22.45±0.42
本発明の組成物による判読		
第6部分 (75分、判読された分泌)	8.95±0.87	27.75±0.48
第7部分 (90分)	10.70±0.42	31.60±0.80
第8部分 (105分)	11.70±0.38	33.35±0.36
第9部分 (120分)	12.30±0.42	32.45±0.78

患者の同一の群を本発明の組成物 (合計の1日量 8~12mg/kg体重) で処置したとき、処置の第5~第7日に、すべての患者において胃結核の腫生成機軸の増進が観察された (参照、表28)。

外系患者において、胃結核の腫生成機軸の増進が前述の期間内に観察されたことに由来すべきである。

に、これらの患者は改移された食飲を認識し、容保は消失し、便秘は正常となり (便秘は消失した)、そして本発明の組成物による処置の4~6日目に、胃結核の腫生成機軸は正常となった (参照、表28)。

表 28

アルコール断酒症候群の段階において慢性アルコール症に陥む患者における胃結核の腫生成機軸への本発明の組成物による4~6~8日間の処置の効果 (10人の患者の評)

胃液部分の番号	遊離塩酸 mg/L M±m	全 塩 酸 mg/L M±m
第1部分 (0分、基礎分泌)	5.86±0.80	22.50±1.30
第2部分 (15分)	6.08±0.80	23.10±2.20
第3部分 (30分)	6.02±1.10	24.10±1.70
第4部分 (45分)	11.22±1.20	27.40±1.70
第5部分 (60分)	13.05±0.93	31.70±1.68
本発明の組成物による判読		
第6部分 (75分、判読された分泌)	32.50±3.00	59.90±4.30
第7部分 (90分)	58.80±5.20	89.80±7.10
第8部分 (105分)	52.60±5.00	83.30±5.60
第9部分 (120分)	46.10±5.00	76.50±5.00

外系患者における胃内容物の分画研究は、食飲が悪化した患者において、胃液中の塩酸レベルは多少減少することを示した (参照、表27)。

表 29

慢性アルコール症に陥む外系患者における胃結核の腫生成機軸への本発明の組成物による5~7日間の処置の効果 (20人の患者の評)

胃液部分の番号	遊離塩酸 mg/L M±m	全 塩 酸 mg/L M±m
第1部分 (0分、基礎分泌)	8.40±0.57	22.65±0.70
第2部分 (15分)	6.09±0.60	24.00±0.96
第3部分 (30分)	10.44±0.80	27.60±1.10
第4部分 (45分)	9.00±0.55	28.15±1.68
第5部分 (60分)	5.90±0.35	19.25±1.02
本発明の組成物による判読		
第6部分 (75分、判読された分泌)	21.35±0.72	94.65±2.10
第7部分 (90分)	53.85±2.50	85.10±5.90
第8部分 (105分)	43.05±1.56	72.15±3.00
第9部分 (120分)	44.60±2.02	77.20±4.20

産業上の利用可能性

抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝、胃結核の腫生成および分泌機軸を刺激し、脂肪細胞および抗コレラ菌性を有する本発明の組成物は、医学において、アルコール症、慢性アルコール中毒およびその副作用を治療する薬物として、胃の腫生成および分泌機軸を決定する診断薬として、胃潰瘍症および低塩酸性胃炎、無力状態、とくにアルコール症および強い生理学的運動を伴う状態の処置に (スポーツの医術、異なるタイプの運動において) 限対に對して保護するための脂肪細胞保護薬として、およびコレラの予防のために使用することができる。

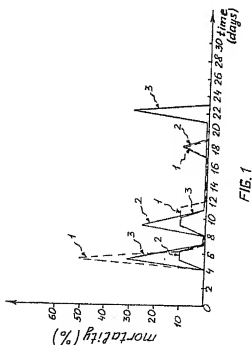


FIG. 1

國 際 通 信 電 報		Надгрудное эмблема № 1
С. (Продолжение) ДОКРЕДИТ. СЧЕТАНИЕ С РЕЗУЛЬТАТОМ		PGT/BU 02/00136
Датирован 1)	Ссылка на документы с указанием, для этого документа, указывающих частей	Уточнение о номере 10.
A	<p>ак 1000 (11.04.90), реферат. 0.2</p> <p>SI. A. 1000005 (ИНСТИТУТ УЧАСТИИ, КОМПОНЕНТЫ ИЛИ КОМПОНЕНТЫ, 7 мая 1984 (07.05.84), форма</p>	1.5
Сформ PGT/1A/1210 (продолжение старого акта) (мал 1992)		

フロントページの続き

- | | | | |
|----------|--|----------|--|
| (71) 出願人 | ブルベンスカヤ, ナタリア ミハイロフナ
ロシア連邦, 140476, モスコフスカヤ オ
ブラスト オゼルスキー エルウォン, セ
ロ センツィー (番地なし) | (72) 発明者 | コムスサローバ, イリナ アレクセエフナ
ロシア連邦, 115304, モスコウ, ウリツァ
メディコフ 24-47 |
| (71) 出願人 | コンドラショーフ, タティアナ ティホノ
フナ
ロシア連邦, 129224, モスコウ, ウリツァ
セベロドビンスカヤ 9-305 | (72) 発明者 | グドコバ, ユーリア バシリエフナ
ロシア連邦, 123298, モスコウ, ウリツァ
ベルザリナ 9-94 |
| (71) 出願人 | カランタル, イリナ ロボフナ
ロシア連邦, 125414, モスコウ, ウリツァ
フェスティバルナヤ, 28-66 | (72) 発明者 | ソルダテンコバ, タティアナ ドミトリ
エフナ
ロシア連邦, 105028, モスコウ, ボクロフ
スキー ブルバル 14/5-73 |
| (71) 出願人 | トロボフ, ユーリー マルコロビチ
キルギスタン共和国, 720020, ベンケク,
ウリツァ モルディバエバ, 28-24 | (72) 発明者 | ブルベンスカヤ, ナタリア ミハイロフナ
ロシア連邦, 140476, モスコフスカヤ オ
ブラスト オゼルスキー エルウォン, セ
ロ センツィー (番地なし) |
| (71) 出願人 | セメノバ, ガリナ フェドロフナ
ロシア連邦, 113209, モスコウ, ウリツァ
ベレコフスカヤ 11-43 | (72) 発明者 | コンドラショーフ, タティアナ ティホノ
フナ
ロシア連邦, 129224, モスコウ, ウリツァ
セベロドビンスカヤ 9-305 |
| (71) 出願人 | ナルツィゾフ, リュリク プラトノビチ
ロシア連邦, 115304, モスコウ, ウリツァ
メディコフ 24-47 | (72) 発明者 | カランタル, イリナ ロボフナ
ロシア連邦, 125414, モスコウ, ウリツァ
フェスティバルナヤ, 28-66 |
| (71) 出願人 | カリニナ, エレナ バレンティノフナ
ロシア連邦, 117465, モスコウ, ウリツィ
ア ティブリ スタン 15-14 | | |

フロントページの続き

(72)発明者 トロポフ、ユーリー マルケロビチ
キルギスタン共和国、720020、ベシケク、
ウリツァ モルディバエバ、28-24
(72)発明者 セメノバ、ガリナ フェドロフナ
ロシア連邦、113209、モスコ、ウリツァ
ベレコブスカヤ 11-43

(72)発明者 ナルツィソフ、リュリク プラトノビチ
ロシア連邦、115304、モスコ、ウリツァ
メディコフ 24-47
(72)発明者 カリニナ、エレナ バレンティノフナ
ロシア連邦、117465、モスコ、ウリツィ
ア ティブリ スタン 15-14